

· 临床研究 ·

P300 与首发精神分裂症患者临床症状的关系

陈兴时 张明岛 楼翡璿 王红星 王继军 郭旗 刘丽 高存友
刘萍 刘效巍 段慧君 郭凤莲 梁建华 陈冲 陈欣伟

【摘要】目的 研究首发精神分裂症患者的 P300 变异与临床症状的关系,探讨变异性质及其相关机制。**方法** 应用美国 Bravo 脑电生理仪及听觉靶-非靶刺激序列技术检测 66 例精神分裂症患者(首发精神分裂症组)和 92 名正常人(正常对照组)的 P300,并用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定患者精神症状。首发精神分裂症组于治疗后第 5 周、12 周时进行 P300 随访。**结果** (1)与正常对照组比较,首发精神分裂症组患者靶潜伏期 N2 和 P3 及非靶 P2 延迟,靶波幅 P3 降低及非靶 P2 波幅降低;(2)P3 靶潜伏期延迟和靶波幅下降与阳性症状分 PANSS 总分呈负相关;(3)对首发精神分裂症组的随访提示:P300 中靶潜伏期 N2 和 P3 延迟可能属于该疾病的属性标志;而靶波幅 P2 和 P3 下降可能属于该疾病的状态标志。**结论** 首发精神分裂症患者在发病初期存在认知功能缺陷。随访提示本病 P300 变化是混合性标志。

【关键词】 精神分裂症; P300; 认知障碍; 混合标志

A correlation between P300 and clinical symptoms in schizophrenia CHEN Xing-shi*, ZHANG Ming-dao, LOU Fei-ying, WANG Hong-xing, WANG Ji-jun, GUO Qi, LIU Li, GAO Cun-you, LIU Ping, LIU Xiao-wei, DUAN Hui-jun, GUO Feng-lian, LIANG Jian-hua, CHEN Chong, CHEN Xin-wei. * Department of Electrophysiology, Shanghai Institute of Mental Health, Shanghai 200030, China

【Abstract】Objective To investigate the correlation between P300 variation and the symptoms of first-episode schizophrenia. **Methods** P300 was recorded from 66 schizophrenics and 92 normal controls using an American Brova instrument. The subjects' psychiatric symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). **Results** Compared with the normal controls, the schizophrenics showed delayed N2, P3, and non-target P2 latencies, and abnormal P3 and non-target P2 P300 amplitudes. Delayed P3 latency and decreased P3 amplitude correlated positively with high PANSS scores. A follow-up study showed that delayed N2 and P3 latencies might be trait markers, while decreased P2 and P3 amplitudes might be state markers. **Conclusion** P300 readings might be useful markers of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; P300; Cognitive disorders; Mixed markers

事件相关脑电位(event related potential, ERP)中的 P300 波幅低及潜伏期延迟是目前精神分裂症生物学研究中最有力的发现^[1]。我们的先期工作也已证实^[2],并一直致力于该项研究。但是对于这种异常是状态性标志还是遗传标志尚有争议^[3,4]。本研究以首发的精神分裂症患者为研究对象,通过跟踪随访论证

精神分裂症患者 P300 指标的变异性质,试图澄清目前几个尚无结论的问题。

对象和方法

一、对象

1. 首发精神分裂症组

共 66 例,来自 2003 年 1 月至 2006 年 2 月在上海市精神卫生中心门诊和住院的首发汉族精神分裂症患者。入组标准:符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版中的精神分裂症诊断标准^[5]。入组时均未经抗精神病药物治疗,排除神经系统及其他精神疾病、明确的躯体疾病或药物/酒精依赖史。

66 例患者中,男 39 例,女 27 例;年龄 18~46 岁,平均(28.0±6.0)岁;平均受教育年限(14.0±2.0)年;病程 0.7~2 年,中位数为 1.5 年(为患者家属发现其异常的最初时间至入组时为止)。入组时阳性和阴

基金项目:上海市科学技术委员会科技重点项目(No. 054119534);国家自然科学基金资助项目(No. 30470626)

作者单位:200030 上海市精神卫生研究所神经生理室(陈兴时、张明岛、楼翡璿、梁建华、陈冲);上海交通大学医学院精神医学教研室(王红星);日本琉球大学医学院医学研究科(王继军);中南大学湘雅二院精神卫生研究所脑电图室(郭旗);中国医科大学心理卫生医院脑电生理室(刘丽);中国人民解放军第 160 医院脑电生理室(高存友);天津市安定医院功能科(刘萍);大连医科大学附一院脑诱发电位室(刘效巍);山西医科大学附一院脑电生理室(段慧君、郭凤莲);杨森制药有限公司上海办事处(陈欣伟)

通讯作者:张明岛

性症状量表总评分 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 为 (111.5 ± 10.9) 分。所有患者均被告知所进行的试验内容,并由患者本人或其法定监护人签署书面知情同意书。

2. 正常对照组

来自与首发精神分裂症组同期的上海市精神卫生中心、上海交通大学医学院和附近社区居民的志愿者。共入组 92 名,其中男 52 名,女 40 名;年龄 21 ~ 43 岁,平均年龄 (25.0 ± 5.0) 岁;平均受教育年限 (15.7 ± 1.3) 年。入组时,身心健康,临床常规精神检查未发现任何精神障碍和智能缺陷及躯体疾病。无酒精或药物滥用史。一级亲属无重性精神病史。

首发精神分裂症组与正常对照组在性别、年龄、民族、文化程度上的差异无统计学意义。

二、P300 检测方法

测试前,向受试者说明目的和要求。测试时受试者坐于椅上,全身肌肉放松、闭目,并保持头脑清醒及注意力集中。使用美国产 Bravo 脑诱发电位仪。记录电极参照国际 10/20 系统电极配位法,安置于前额区 (frontal zero, Fz)、中央区 (central zero, Cz) 和顶区 (parietal zero, Pz) 点,前额正中央接地,双乳突放置参考电极。右眼的上、下眼睑安置电极用于监测垂直眼动,左右外侧眼角的电极用于监测水平眼动。电阻间阻抗低于 $5 \text{ k}\Omega$,眼电极电阻低于 $1 \text{ k}\Omega$ 。所用电极直径 8 mm 氯化银盘状电极。使用听觉 Oddball 法,通过耳机给予声刺激,强度为 80 dB。1 000 Hz 的低频纯音为非靶刺激,概率为 80%;2 000 Hz 的高频纯音为靶刺激,概率为 20%。两种信号以 2:8 的比例随机出现,共 250 次,强度为 80 dB,100 ms 升/降及 100 ms 平台时间。分析时间 700 ms。每一位受试者均进行两轮。第一轮为学习和适应,第二轮正式记录并采样分析。若受试者辨别失误率超过 20%,则该试验无效。其中有 4 例辨别失误率在 20% 以内,这 4 例波形较清晰,波形重复性好。脑电由头皮引出后,经 Bravo 脑诱发电位仪分别对两种信号叠加和显示,脑电波伪迹由记录仪自动辨别和排除,直至获得 250 次有效刺激后终止试验。整个测试过程用统一指导语并固定操作人员。

三、测量指标

潜伏期 (ms):为刺激开始到各成分最大波幅值点的横轴直线距离,指标有靶刺激 N1、P2、N2 和 P3,非靶刺激 N1 和 P2;波幅 (μV):为基线到波峰的垂直距离,指标有靶刺激 P2 和 P3,非靶刺激 P2。

四、统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件包。用成组设计资料的 t 检验比较 P300 在正常对照组与首发精神分裂症组之间的差异, $P < 0.05$ 时报道采用具体 P 值,如果 $P < 0.001$,则统一应用 $P < 0.001$ 表达。用 Spearman 相关分析检验首发精神分裂症组 P300 各指标与 PANSS 分值的相关性。用 F 检验来观察患者组治疗前后的变化。

结 果

一、2 组 P300 指标的比较

与正常对照组相比,在靶刺激方面,首发精神分裂症组潜伏期 N2 和 P3 延迟,波幅 P3 降低,上述差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。在非靶刺激中,与正常对照组相比,首发精神分裂症患者潜伏期 P2 延迟,波幅 P2 降低,差异也有统计学意义 ($P < 0.001$),详见表 1。

二、首发精神分裂症组的 PANSS 分值与 Cz 点 P300 的相关性

在 Cz 脑区中,靶潜伏期 N2 与一般状况分 ($r = -0.306, P = 0.041$) 和靶潜伏期 P3 与阳性症状分 ($r = -0.338, P = 0.034$) 呈负相关。靶波幅 P3 与阳性症状分 ($r = -0.437, P = 0.008$) 和 PANSS 总分 ($r = -0.379, P = 0.023$) 呈负相关。

三、首发精神分裂症组患者的 P300 随访

42 例首发精神分裂症患者接受治疗 (折合氯丙嗪平均 425 mg) 5 周后,精神症状未见明显缓解,此时 P300 靶潜伏期和靶波幅与治疗前相比,差异无统计学意义。治疗 12 周后,精神症状开始缓解 [PANSS 量表总分为 (35.1 ± 3.8) 分,减分率 $> 50\%$], P300 指标也出现相应改善,表现为靶潜伏期 P3 前移。靶波幅 P3 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 2。

表 1 首发精神分裂症组与正常对照组 P300-Cz 指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	靶刺激						非靶刺激		
		潜伏期 (ms)				波幅 (μV)		潜伏期 (ms)		波幅 (μV)
		N1	P2	N2	P3	P2	P3	N1	P2	P2
正常对照组	92	99.3 $\pm$ 13.1	169.0 $\pm$ 20.0	224.2 $\pm$ 26.3	305.2 $\pm$ 32.1	7.2 $\pm$ 4.1	9.0 $\pm$ 5.1	99.3 $\pm$ 9.2	201.0 $\pm$ 16.2	8.1 $\pm$ 3.0
首发精神分裂症组	66	101.4 $\pm$ 18.3	174.3 $\pm$ 31.2	254.1 $\pm$ 36.0	344.3 $\pm$ 36.2	7.0 $\pm$ 3.1	5.2 $\pm$ 4.0	103.0 $\pm$ 17.1	233.1 $\pm$ 21.2	6.0 $\pm$ 3.2
t 值		0.811	1.231	6.084	7.169	0.485	5.370	1.915	10.870	4.133
P 值		> 0.05	> 0.05	< 0.001	< 0.001	> 0.05	< 0.001	> 0.05	< 0.001	< 0.001

表 2 首发精神分裂症组患者 P300 的随访结果
(Cz 脑区, $\bar{x} \pm s$)

治疗时期	例数	靶潜伏期(ms)		靶波幅(μV)	
		N2	P3	P2	P3
治疗前	42	259.1 $\pm$ 38.3	341.3 $\pm$ 33.4	6.7 $\pm$ 5.1	5.0 $\pm$ 4.1
治疗 5 周	42	266.0 $\pm$ 34.1	345.4 $\pm$ 31.1	6.7 $\pm$ 5.3	5.2 $\pm$ 4.3
治疗 12 周	32*	249.2 $\pm$ 29.1	329.1 $\pm$ 27.2	9.7 $\pm$ 7.1 [#]	8.1 $\pm$ 5.1 [△]
F 值		2.237	2.584	3.301	5.646
P 值		>0.05	>0.05	0.007	<0.001

注: * 因动迁及外地患者原因,失访 10 例;与治疗前比较, [#] $P < 0.05$, [△] $P < 0.001$

讨 论

P300 是事件相关电位研究中最受重视的成分。自从 70 年代 Roth 首先报告精神分裂症 P300 波幅降低以来,已有较多研究发现精神分裂症患者 P3 波幅下降、潜伏期延迟。我们复习了最近 10 年较有影响的精神分裂症 P300 报告累计 85 篇,大多采用听觉刺激,少数应用视觉,均得到 P300 改变的肯定结果^[2,3,6-10]。但是对这种异常情况的性质尚有争议。异质性可能是主要原因之一。为了澄清这一问题,本研究选择首次发病、病程不超过 2 年、未用过精神病药的患者,故可以排除抗精神病药或其他治疗(如电惊厥治疗)和疗程等混杂因素对大脑功能的影响,且有助于观察疾病的动态演变过程。性别、年龄和文化程度也是影响受试者神经电生理的重要因素,因此本研究在对所有的神经电生理测验分析中都将性别、年龄和受教育年限作为调整因素,以增强各组间的可比性。

Pfefferbaum 报道,精神分裂症患者听觉和视觉 ERP P3 潜伏期延长,其中,20%~30% 的病例超过两个标准差^[2]。Blackwood 报道,精神分裂症患者 P3 潜伏期延长两个标准差以上的病例高达 50%^[6]。Levit 最早报道精神分裂症的 P300 波幅降低,以后研究大多重复了这一结果^[4,10,11]。P300 反映受试者对刺激的接受、处理及反应等认知过程,是注意、感知、记忆、判断和思维的总和。它不受刺激的物理特性影响,其波幅和潜伏期能客观地反映受试者的认知能力。我们发现,首发精神分裂症组听觉 P300 潜伏期 P3 长于正常对照组,且波幅低于正常对照组,靶波幅 P3 降低及非靶 P2 波幅降低。P3 波潜伏期与刺激的思维评估过程相一致,它反映从刺激开始到大脑对外来信息加工这个认知过程所需要的时间。首发精神分裂症组 P3 波潜伏期长,提示患者可能存在注意力、记忆力缺陷及认知加工缓慢^[2]。

我们还对另一认为属“内源”成分的 N2 潜伏期进行了比较,显示精神分裂症患者靶 N2 潜伏期延长。有人提出 N2 成分与刺激的分类有关,反映刺激变异程度^[2]。另有人结合磁共振(MRI)研究发现,N2 改变与颞叶结构异常相关,并与精神分裂症病程发展有联系^[1]。此外,

考虑到 P300 成分间的延续性,我们推测 N2 与 P3 改变间可能有其内在的关联。因此,N2 成分改变的临床意义以及同 P3 异常的关系值得进一步研究。上述工作提示,P300 具有良好的时间分辨率,可以动态反映神经回路的信息处理过程,反映记忆和学习过程^[6],因此我们认为 P300 可作为反映认知功能的指标。P300 的起源与海马、海马回和杏仁核有关,胆碱能系统、5-羟色胺系统及其有关弥散性投射也可能参与。如果上述有关结构功能异常,P300 波形将会受到影响^[2,10,12-15]。

P300 状态标志的证据,最早见于 Goodin 的报道^[2]。他认为,在康复治疗过程中,认知功能改善,则神经心理测验分增高,P300 潜伏期缩短;病情加重则神经心理测试分降低,潜伏期延长。认知功能与 P300 改变一致。但是,Laurent 注意到停药处于平稳阶段的精神分裂症仍有 P300 波幅降低和潜伏期延长,认为 P300 异常是继续存在于精神分裂症停药稳定期持久的属性标志^[2,3]。有人认为,精神分裂症患者的正常亲属额区 P300 降低,也提示 P300 波幅可以作为精神分裂症遗传易感性的内源性脑电标志^[2]。

患者脑电生理指标的异常是属性标志还是状态标志,纵向研究是一种较好的方法。状态标志随症状波动而改变,而属性标志则不随临床症状的改善而变化。在本研究中 32 例患者经 12 周治疗,其临床症状虽有缓解[PANSS 量表总分为(35.1 $\pm$ 3.8)]分,但在脑电指标中仅 P300 靶波幅 P3 和靶 P2 升高。治疗 12 周后,患者 P2 靶波幅虽恢复至正常范围,平均值增高至(9.7 $\pm$ 7.1) μV ,但是统计学检验提示,它与正常对照组(7.2 $\pm$ 4.1 μV)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果表明,治疗是有效的,且往好的方向发展。这些指标似与患者的精神症状和行为有关,推测可能属于患者的状态性指标;而靶 P3 和靶 N2 潜伏期指标均未见明显改变,包括从治疗开始前至临床症状消失/缓解均未出现相应改变的脑电生理异常指标靶 N2 及虽有改善但不明显的脑电生理指标靶 P3,这些指标具有一定跨状态稳定性^[7]。提示治疗和病程对诱发脑电指标的影响在患者变异中不占主要地位^[6,14]。

我们的工作提示,本研究中首发精神分裂症组 P300 改变可能是混合标志,其潜伏期和波幅中的若干指标变异系数较大,是本研究中首发精神分裂症患者的特点,有待进一步跟踪随访。

参 考 文 献

- 1 陈兴时,张明岛. 事件相关脑电位与事件相关功能性磁共振. 中华精神科杂志, 2005, 38: 254-256.
- 2 张明岛,陈兴时,编著. 脑诱发电位学. 第 2 版. 上海: 上海科技教育出版社, 1997. 265-271.
- 3 Duncan CC, Perlstein WM, Murihisa JM. P300 in schizophrenia, state

- or trait marker? Psychopharmacol Bull, 1987, 23: 41-49.
- 4 陈兴时, 张明岛, 王红星, 等. 首发精神分裂症患者的感觉门抑制. 中华医学杂志, 2005, 85: 3457-3459.
 - 5 中华医学会精神病学分会, 中国精神障碍分类与诊断标准. 第 3 版. 中华精神科杂志, 2001, 34: 184-188.
 - 6 Ogura C, Koga Y, Shimokochi M, ed. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam: Elsevier, 1996. 1015-1054.
 - 7 Gallinat J, Riedel M, Juckel G. P300 and symptom improvement in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl), 2001, 158: 55-65.
 - 8 Nieman DH, Koelman JH, Linszen DH, et al. Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. Schizophr Res, 2002, 55: 105-113.
 - 9 Iwanami A, Okajima Y, Kuwakado D, et al. Event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. Schizophr Res, 2000, 42: 187-191.
 - 10 Frodl T, Meisenzahl EM, Muller D, et al. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. Int J Psychophysiol, 2002, 43: 237-246.
 - 11 Yamamoto M, Morita K, Waseda Y, et al. Changes in auditory P300 with clinical remission in schizophrenia: effects of facial-affect stimuli. Psychiatry Clin Neurosci, 2001, 55: 347-352.
 - 12 Ganguli R, Singh A, Brar J, et al. Hydrocortisone induced regional cerebral activity changes in schizophrenia: a PET scan study. Schizophr Res, 2002, 56: 241-247.
 - 13 Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation and findings. Int J Psychophysiol, 2000, 38: 3-19.
 - 14 马超, 许俭兴, 燕铁斌, 等. 体感诱发电位在预测脑卒中急性期肢体运动功能恢复中的价值. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 33-35.
 - 15 吴文, 邓圣君, 吴宗耀. GABA 能递质系统对 P3a 波的作用及其机制的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 729-731.

(收稿日期: 2006-03-26)

(本文编辑: 熊芝兰)

重复经颅磁刺激辅助治疗抑郁症

涂靖 李振涛 陶华英

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是近年兴起的一种物理疗法,但在神经、精神学科领域的临床应用还未被广为认同。抑郁症是一种常见的情感障碍性精神病。国外有文献报导,rTMS 能兴奋大脑皮层中水平走向的联结神经元,并可使大脑皮层局部代谢水平增高,在治疗抑郁症方面显示了巨大的应用潜力^[1]。本研究旨在探讨 rTMS 辅助治疗抑郁症的疗效,报道如下。

资料与方法

一、临床资料

入选标准:2004 年 1 月至 2005 年 8 月于天津市第一中心医院心理卫生科就诊的抑郁症患者 40 例,均符合抑郁发作诊断标准,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression, HAMD)总分 ≥ 18 分(17 项);服用氟西汀药物治疗 2 周以上,且未服用其他药物者。排除标准:患严重躯体疾病、脑器质性疾病者,精神活性物质和非依赖性物质所致抑郁发作者,有严重自杀倾向者。

将 40 例患者随机分为联合治疗组 20 例和氟西汀组 20 例。联合治疗组男 8 例,女 12 例;病程 13.4~0.6 个月,平均(5.0 $\pm$ 0.4)个月;年龄(33.1 $\pm$ 4.4)岁。氟西汀组男 10 例,女 10 例;病程 13.0~0.5 个月,平均(5.3 $\pm$ 0.7)个月;年龄(35.4 $\pm$ 4.2)岁。2 组患者性别、年龄、病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

氟西汀组单纯采用药物治疗,每日服用氟西汀 20 mg,每日 1 次。联合治疗组除给予相同的药物治疗外,同时进行 rTMS 治疗。采用丹麦产 Magpro-25 磁刺激器,圆形线圈,直径 12 cm,最

大刺激强度为 2.5 T,刺激频率为 5 Hz,以 90% 的运动阈强度刺激双侧额、颞区(Fp₁、Fp₂、T₃、T₄),600 个脉冲为 1 串,每串间隔 2~4 s,每侧给予 3 串刺激,每日治疗 1 次。2 组患者均治疗 10 d 后评定疗效,患者或监护人均对本治疗知情同意。

三、评定方法

治疗前及治疗 10 d 后,采用 HAMD 对所有患者进行盲法评估。

四、统计学分析

应用 SPSS 10.0 版软件对 2 组患者治疗前、后的 HAMD 各因子评分及总分进行统计学分析,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2 组患者经治疗后,HAMD 各因子评分及总分均明显下降,且联合治疗组的总分显著低于氟西汀组($P<0.05$),差异有统计学意义,见表 1。

联合治疗组中,有 6 例患者经 rTMS 治疗后出现短暂的轻、中度头痛,休息 2~6 h 后自行缓解,且均完成治疗。

讨 论

近年来,rTMS 技术作为一种无创性脑皮质刺激方法已被应用于抑郁症的辅助治疗中^[1,2]。有研究表明,抑郁症的发生可能与脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)的降低有关^[3],而 rTMS 对抑郁症的治疗作用则可能与其调节脑内单胺类神经递质的水平密切相关^[4],但其确切机制尚不清楚。Kech 等^[5]的研究发现,rTMS 治疗能增加边缘系统和纹状体 DA 的释放,并认为这可能是 rTMS 治疗抑郁症的作用机制之一。陈运平等^[6]应用 rTMS 治疗抑郁症动物模型后发

作者单位:300052 天津,天津医科大学总医院康复科(涂靖);天津医科大学心理教研室(李振涛);天津神经病学研究所(陶华英)